

106年度類固醇外用製劑(triamcinolone acetonide)及口服製劑(dexamethasone)之品質監測

黃秋羽 張靜嘉 張淑涵 吳珍瑗 徐雅慧 林美智 王德原 陳惠芳

食品藥物管理署 研究檢驗組

摘要

106年度藥品品質監測計畫係以風險評估為原則，選定類固醇外用製劑(triamcinolone acetonide)及口服製劑(dexamethasone)等市售品進行藥品品質監測，並於1至6月間委由全國各地方政府衛生局，前往轄區內醫院、診所、藥局、藥商及製藥廠抽驗市售檢體共71件(國產68件，輸入3件)，參照藥典之規範及原核准之檢驗規格與方法，進行鑑別、溶離度、單位劑量均一度及含量測定等項目之檢驗。總計71件檢體中，不合格者1件，為triamcinolone acetonide外用製劑之含量測定項不符合規定；其餘部分皆合格。本計畫監測結果將提供作為藥政管理之參考。

關鍵詞：類固醇、外用製劑、口服製劑、triamcinolone acetonide、dexamethasone

前言

為有效監控上市後藥品之品質，加強市售品之抽驗，衛生福利部食品藥物管理署(下稱食藥署)自93年起即依風險管理原則，執行藥物化粧品品質監測計畫。本計畫品項之選擇係配合藥政管理政策，並依據食藥署歷年市售品品質調查計畫不合格率較高之品項、曾發生藥物不良反應或不良品通報之品項、化性較不穩定或治療安全範圍較狹窄之成分、國內用藥量、是否需慢性長期使用、近期使用率漸增而國內尚未執行該品項之品質監測等風險評估因子，及參酌各地方政府衛生局業務需求訂定品質監測品項，以確保國人用藥品質。106年度品質監測計畫，係參考往年國內曾接獲不良品回收通報事件之品項，及歷年市售藥品品質調查計畫不合格率較高者，選定類固醇

外用製劑(triamcinolone acetonide)及口服製劑(dexamethasone)市售品進行品質監測。

Triamcinolone acetonide係一種合成的腎上腺皮質類固醇成分，具有抗炎、止癢及抗過敏等作用，其外用製劑主要用於濕疹、燙傷、蟲咬、接觸性皮膚炎、藥物性皮膚炎、過敏性皮膚炎等發炎症狀之解除，是皮膚科經常使用之外用藥品；若配合口腔專用基劑，施用於口腔粘膜表面，具有粘性，可治療口腔觸痛、疼痛、潰瘍或發炎等現象；製成鼻用噴液劑，衛生福利部核准其適應症為成人季節性及經年性過敏性鼻炎，可謂臨床用途廣泛之類固醇藥品。103及104年度國內皆曾接獲含triamcinolone acetonide成分之外用製劑，因長期安定性試驗不符合規範(主成分含量偏低)而主動通報回收之案例。為瞭解本成分外用製劑之品質情形，106年度針對triamcinolone

106年度類固醇外用製劑(triamcinolone acetonide)及口服製劑(dexamethasone)之品質監測

acetonide外用製劑，進行其主成分含量之品質監測。

Dexamethasone為常用之類固醇藥品，廣泛應用於風濕性關節炎、風濕病熱、急性痛風性關節炎、支氣管氣喘、散播性紅斑性狼瘡、濕疹、過敏性皮膚炎等症狀之治療。因其有效劑量低，品質控制不易，79年至80年度間，前行政院衛生署藥物食品檢驗局曾針對市售dexamethasone錠劑進行品質調查，30件檢體中，有2件含量測定不符合規定⁽¹⁾，若加入重量差異及崩散度等檢驗項目，則不符合規定者6件；於88年再次針對市售dexamethasone錠劑之品質調查，結果36件檢體中，有1件含量測定不符合規定⁽²⁾；而於104年度國內有2起dexamethasone口服製劑長期安定性試驗之溶離度檢驗結果不符合原核准規格而回收之案例，為全面瞭解該成分口服製劑之品質情形，106年度執行其品質監測。

本計畫擬針對主成分鑑別、溶離度、單位劑量均一度與含量測定等試驗項目，依藥典之規範及原核准之檢驗規格與方法執行藥品品質評估，瞭解該類產品市售品之品質狀況。

監測所得結果可作為該類藥品之管理參考，亦可作為不合格產品處置及要求製造廠改善之依據，以防範劣質產品流入市面，保障民眾用藥安全。

材料與方法

一、材料

(一)檢體來源：由全國各地方政府衛生局赴轄區內醫院、診所、藥局、製藥廠、藥商等地進行抽樣，共抽樣檢體71件(55張許可證)。

(二)對照標準品：

dexamethasone (純度為99.2%)、
fluoxymesterone (純度為99.9%)及

triamcinolone acetonide (純度為99.8%)，(U.S. Pharmacopeial Convention USA)均採USP級對照標準品。

(三)試藥：

乙醇(景明，臺灣)及鹽酸(Fisher Scientific, Canada)，均採試藥級。甲醇(J.T.Baker, USA)、乙腈(J.T.Baker, China)及異丙醇(Honeywell Fluka, Germany)，均採HPLC級。

(四)儀器裝置

1. 高效液相層析儀(1100 series, Agilent, USA及1260 Infinity, Agilent, USA)
2. 溶離試驗機(VK-7000, Vankel, USA及708-DS, Agilent, USA)
3. 五位數電子天平(XP205DR, Mettler Toledo, Switzerland)
4. 超音波震盪器(8510, Branson, UK)
5. 離心機(Z 383k, Herml, USA)
6. 水浴槽(BH-230D, YIH DER, Taiwan)

二、實驗方法

(一)Triamcinolone acetonide

本品項之檢驗項目為主成分鑑別及含量測定等試驗，並參照中華藥典第八版丙酮特安皮質醇軟膏(Triamcinolone Acetonide Ointment)⁽³⁾及美國藥典第39版 Triamcinolone Acetonide Cream⁽⁴⁾、Triamcinolone Acetonide Ointment⁽⁴⁾及美國藥典第40版 Triamcinolone Acetonide Nasal Spray⁽⁵⁾之檢驗規格及方法予以檢驗。

(二)Dexamethasone

本品項之檢驗項目為主成分鑑別、溶離度、單位劑量均一度及含量測定等試驗，並參照中華藥典第八版迪皮質醇錠(Dexamethasone Tablets)⁽⁶⁾之檢驗規格及方法予以檢驗。其中，鑑別項係按含量測定項操作所得層析圖譜，比對檢品溶液與標準品溶液主波峰之滯留時間及紫外光吸收

光譜。溶離度試驗係參照中華藥典第八版所載溶離度試驗方法進行溶離度試驗，試驗所得溶液，再參考中華藥典第八版所載迪皮質醇錠之含量測定分析方法(液相層析法)，調整其標準品溶液配製濃度至與溶離試驗液相當，並經方法確效後，予以檢驗其藥品主成分溶離量。

單位劑量均一度，參考中華藥典第八版所載含量測定項之檢品溶液配製方法配製其檢品溶液，其餘按含量測定項分析條件及方法操作及測定。其檢品溶液配製方法詳如下述：取10粒檢品，參照表一，依藥品主成分標誌量之不同，分別置於適當容量瓶中，加入容量瓶體積百分之六十之稀甲醇(1→2)，先以超音波震盪2分鐘，再以機械震搖30分鐘，用相同溶劑稀釋至容量，搖勻，取部分予以過濾後備用。

表一、Dexamethasone製劑「單位劑量均一度」試驗項之檢品溶液配製表

藥品標誌量 (mg/tab.)	容量瓶體積 (mL)	稀甲醇添加 量 (mL)	最終配製濃 度 (mg/L)
0.25	10	6	25
0.5	10	6	50
0.75	20	12	37.5
4	100	60	40

結果與討論

本計畫係針對市面上常用之類固醇外用製劑(含triamcinolone acetonide成分)及口服製劑(含dexamethasone成分)，進行藥品品質監測。

為使品質監測抽樣具代表性，並能涵蓋整個藥品供應體系之源頭與下游，本計畫以分區、分階段方式進行抽樣，先由北中南各地方政府衛生局抽樣市售之藥品，不足者再至製造廠或代理商源頭抽樣，其抽樣地點遍及全國之

醫院、診所、藥局及製藥廠或代理商(表二)。

106年度藥品品質監測總共抽得含triamcinolone acetonide成分之外用製劑25件，含dexamethasone成分之口服製劑46件，總計71件。市面抽樣與源頭抽樣百分比詳如表三。

另查食品藥物管理署藥物許可證查詢作業系統，本次監測品項之許可證查詢結果及抽樣情形分述如下：

一、含triamcinolone acetonide成分之單一成分外用製劑，含眼耳鼻劑型列計在內，我國現有核准之許可證有每公克含主成分劑量為1或5毫克之乳膏及軟膏劑、每公克含1毫克劑量之口內膏及每公克含0.55毫克劑量之鼻用噴液劑等劑型，共計39張(國產36張、輸入3張)，分屬27家製造廠(國產25家、輸入2家)。本次抽驗檢體25件(國產22件、輸入3件)，分屬22張許可證(國產19張、輸入3張)，18家製造廠(國產16家、輸入2家)。

二、含dexamethasone成分之單一成分口服製劑，我國現有核准之許可證有劑量為0.25、0.5、0.75、0.8、1或4毫克之錠劑、糖衣錠及膜衣錠等劑型，共計75張(皆為國產)，分屬54家製造廠(皆為國產)。本次抽驗檢體46件(皆為國產)，分屬33張許可證(皆為國產)，29家製造廠(皆為國產)。

本計畫抽驗檢體數、許可證張數及製造廠家數之統計，詳如表四；各項製劑核准之許可證張數、製造廠家數與實際抽驗檢體數之統計分析，詳如表五；國產及輸入抽驗檢體數百分比，詳如表三。總計抽驗市售檢體共71件(國產68件，輸入3件)，國產許可證整體抽驗率為46.8%，輸入許可證整體抽驗率為100%。

本次藥品監測計畫未能將所有該等許可證之藥品抽得之因素，係因在源頭抽樣部分，許多製造廠或申請商，雖領有藥品許可證，但未實際生產製造、已停產及已無庫存品可供抽樣等原因所致。

106年度類固醇外用製劑(triamcinolone acetonide)及口服製劑(dexamethasone)之品質監測

表二、市售檢體依檢體來源及縣市分布統計表

品項	類固醇外用製劑(triamcinolone acetonide)					類固醇口服製劑(dexamethasone)						
	來源	醫院	藥局	製造廠	藥商	小計	醫院	診所	藥局	製造廠	藥商	小計
基隆市	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1
臺北市	0	1	0	1	2	2	2	0	1	0	1	4
新北市	0	1	0	0	1	1	2	1	2	0	0	5
桃園市	1	0	0	1	2	2	0	0	0	0	2	2
新竹縣	0	1	0	0	1	1	0	0	2	2	0	4
新竹市	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1
苗栗縣	1	1	0	0	2	2	0	0	0	0	0	0
臺中市	0	1	2	0	3	3	1	1	3	2	0	7
彰化縣	0	1	1	0	2	2	0	0	2	0	0	2
雲林縣	0	0	2	0	2	2	0	1	0	0	0	1
嘉義市	1	0	0	0	1	1	0	0	1	0	0	1
嘉義縣	1	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0
臺南市	0	0	1	0	1	1	0	0	2	1	0	3
高雄市	2	0	2	1	5	5	4	0	1	0	0	5
屏東縣	0	0	0	0	0	0	1	0	1	1	0	3
宜蘭縣	1	0	0	0	1	1	0	0	1	0	0	1
花蓮縣	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1
南投縣	0	1	0	0	1	1	0	0	1	2	0	3
臺東縣	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1
澎湖縣	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1
合計	7	7	8	3	25	25	12	3	19	8	4	46
百分比(%)	28.0	28.0	32.0	12.0	-	-	26.1	6.5	41.3	17.4	8.7	-

表三、市面、源頭抽樣及國產、輸入檢體抽驗百分比

品項	市面抽樣(%)	源頭抽樣(%)	國產抽驗(%)	輸入抽驗(%)
類固醇外用製劑(triamcinolone acetonide)	60.0	40.0	88.0	12.0
類固醇口服製劑(dexamethasone)	78.3	21.7	100.0	0.0

表四、抽驗檢體件數、許可證張數與製造廠家數統計分析表

品項	類別	國產	輸入	小計
類固醇外用製劑(triamcinolone acetonide)	檢體(件)	22	3	25
	許可證(張)	19	3	22
	製造廠(家)	16	2	18
類固醇口服製劑(dexamethasone)	檢體(件)	46	0	46
	許可證(張)	33	0	33
	製造廠(家)	29	0	29

表五、各項製劑核准許可證張數、製造廠家數與抽驗檢體數統計表

品項	來源	許可證(張)			製造廠(家)		
		核准	抽驗檢體	抽驗率(%)	核准	抽驗檢體	抽驗率(%)
類固醇外用製劑(triamcinolone acetonide)	國產	36	19	52.8	25	16	64.0
	輸入	3	3	100.0	2	2	100.0
	小計	39	22	56.4	27	18	66.7
類固醇口服製劑(dexamethasone)	國產	75	33	44.0	54	29	53.7
	輸入	0	0	-	0	0	-
	小計	75	33	44.0	54	29	53.7

106年度藥品品質監測抽驗之71件檢體經檢驗，其結果分述如下：

一、含triamcinolone acetonide成分之外用製劑：

25件中，除有1件(4%；佔總件數之1.4%)含量測定結果未符合原核准規格外，其餘24件均合格。該件不合格產品，經依原核准檢驗方法檢驗，其主成分triamcinolone acetonide含量僅有4.3%，遠低於原核准之合格範圍(標誌量之90.0至110.0%)。其餘24件產品之主成分含量測定結果介於92.7至109.7%之間，均符合規定。

二、含dexamethasone成分之口服製劑：

46件全項檢驗結果均合格。該46件產品之主成分含量測定結果介於93.0至107.0%之間；溶離度試驗結果，46件產品於45分鐘時程內，所溶離之量均未少於標誌含量之70% (Q)；單位劑量均一度結果，依含量均一度規定方法所測得10個檢品各別所含有效成分均落於標誌含量之85.0 - 115.0%，而其相對標準差均小於6.0%。總結而言，46件產品之主成分鑑別、溶離度、單位劑量均一度及含量測定等項目均合格。

總計抽驗71件中，1件不合格(不合格率

1.4%)，係因主成分含量不符合原核准規格，不合格產品屬國產之外用製劑，相關檢驗結果提供行政管理參考。本計畫針對不合格產品，已函送原送驗衛生局處辦，並會知食藥署藥品組及風險管理組，啟動產品回收作業，限期請製造廠回收，廠商亦已於107年1月4日完成該件產品不合格批次之回收作業，回收相關資訊皆登載在食藥署食品藥物消費者知識服務網之不合格產品藥品回收資訊，同時要求不合格產品之製造廠針對不合格情形做全面性之調查，提出預防矯正措施及預計改善時程，另並安排機動性查廠，追蹤後續改善情形。

綜觀歷年品質調查結果，dexamethasone口服製劑之不合格率分別為79至80年度間20%⁽¹⁾、88年度2.8%⁽²⁾及106年度0%，相較於往年所進行市售dexamethasone錠劑之品質調查結果，其不合格率已大幅降低，顯示dexamethasone成分之市售品品質已有改善。Triamcinolone acetonide外用製劑，國內尚無相關該成分產品之品質監測調查報告，106年度首次執行該成分外用製劑之品質監測，檢驗結果發現有1件產品之triamcinolone acetonide主成分含量不足，且遠低於其合格範圍之外，而查其保存期限仍有2至3年。由於藥品之主成分含量可直接影響治療效果，廠商對於其產品之處方設計及製程品質控管應加以檢討，是否為產品本身配方的問題、或是製造過程混合不均勻

之故，甚或為運銷儲存不當所致，廠方應進一步去探討，以避免因主成分含量不足而影響藥品療效。

綜上所述，106年度監測計畫在主成分鑑別、單位劑量均一度、溶離度試驗等檢驗項目，檢驗結果均符合原核准之檢驗規範。惟在含量測定部分需加強控管。部分業者在處方設計及製程確效與管制等方面，仍須加強研究及改進。另，對上市產品之持續性安定性試驗，應確實執行，以符合國際PIC/S GMP之要求，檢測項目也需涵蓋藥典規範之全項檢驗，經由在產品架儲期全期之監控，方能確保在所標示的儲存條件下，該產品可以維持品質並符合規格，若發現品質已不符合要求時，應及時回收並通知衛生行政單位。再者製造廠需落實自我審查之機制，定期審視檢驗規格方法、作業程序是否合宜，適時修正。

本計畫為延續性之藥品上市後品質監測計畫，食藥署將持續監控上市後產品之品質，以系統性之調查，執行全面性之檢測，並對生產藥品之製造廠定期或不定期進行查核，以確保民眾之用藥安全。

參考文獻

1. 許淑纓、蔡式堂、邵清益。1992。台灣地區市售DEXAMETHASONE錠劑之品質調查。藥物食品檢驗局調查研究年報，10:1-5。
2. 許淑纓、楊明玉、邵清益、張柏林等。2000。市售Dexamethasone錠劑之品質調查。藥物食品檢驗局調查研究年報，18:36-32。
3. 衛生福利部中華藥典編修委員會。2016。中華藥典。第八版。2444頁。衛生福利部，台北。
4. The United States Pharmacopeial Convention, Inc. 2016. The United States Pharmacopeia 39th, The National Formulary 34. pp. 6237-6239. United States Pharmacopeial Convention, Inc. Rockville, MD. USA.
5. The United States Pharmacopeial Convention, Inc. 2017. The United States Pharmacopeia 40th, The National Formulary 35. pp. 6561-6565. United States Pharmacopeial Convention, Inc. Rockville, MD. USA.
6. 衛生福利部中華藥典編修委員會。2016。中華藥典。第八版。1091頁。衛生福利部，台北。

Study of Quality Surveillance on the Topical Steroids Preparations (Triamcinolone Acetonide) and Oral Steroids Preparations (Dexamethasone) in 2017

CHIU-YU HUANG, CHING-CHIA CHANG, SHU-HAN CHANG,
CHEN-YUAN WU, YA-HUI HSU, MEI-CHIH LIN, DER-YUAN WANG
AND HWEI-FANG CHENG

Division of Research and Analysis, TFDA

ABSTRACT

This project surveyed the quality of topical and oral steroid preparations on the market in Taiwan. From January to June 2017, local health authorities acquired 71 samples of triamcinolone acetonide topical preparations and dexamethasone oral preparations from hospitals, clinics, pharmacy, pharmaceutical firms and pharmaceutical manufacturers. These samples were analyzed by the methods described in the Chinese Pharmacopoeia VIII/USP 39/USP 40 with authorized specifications. Several test items such as identification, dissolution, uniformity of dosage units and assay were included. The results showed that one sample of topical triamcinolone acetonide preparations failed the test for specification of assay, and all the others met the compendial requirements. The surveillance results of this project will be provided as reference for drug administration and management.

Key words: steroids, topical preparation, oral preparation, triamcinolone acetonide, dexamethasone